

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-107577  
(P2000-107577A)

(43) 公開日 平成12年4月18日 (2000. 4. 18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
B 0 1 D 69/08		B 0 1 D 69/08	4 C 0 7 7
A 6 1 M 1/18	5 0 0	A 6 1 M 1/18	5 0 0 4 L 0 3 5
B 0 1 D 71/16		B 0 1 D 71/16	4 L 0 4 5
D 0 1 D 5/24		D 0 1 D 5/24	
D 0 1 F 2/00		D 0 1 F 2/00	A
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)			

(21) 出願番号 特願平10-286501

(22) 出願日 平成10年10月8日 (1998. 10. 8)

(71) 出願人 000003001  
帝人株式会社  
大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72) 発明者 曾我 宏治  
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社医療岩国製造所内

(72) 発明者 江見 慎悟  
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社医療岩国製造所内

(74) 代理人 100077263  
弁理士 前田 純博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 選択透過性中空糸膜の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 中空糸膜の膜性能を保持しつつ膜の強度を上げ、リーク発生率の少ない選択透過性中空糸膜を得る製造方法を提供する。

【解決手段】 多価アルコールを0～50wt%含有するセルロース誘導体溶解性有機溶剤溶液に、セルロース誘導体を溶解した紡糸原液を、多価アルコールと上記有機溶剤とを合計で0～5wt%含有する水溶液を芯剤として用いて、チューブインオリフィス状ノズルより吐出させ、0.01～0.3秒間気体中を通過させた後、凝固液に浸漬させる選択透過性中空糸の製造方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 多価アルコールを 0～50wt%含有するセルロース誘導体溶解性有機溶剤溶液に、セルロース誘導体を溶解した紡糸原液を、多価アルコールと上記有機溶剤とを合計で 0～5wt%含有する水溶液を芯剤として用いて、チューブインオリフィス状ノズルより吐出させ、0.01～0.3秒間気体中を通過させた後、凝固液に浸漬させることを特徴とする選択透過性中空系の製造方法。

【請求項 2】 該有機溶剤溶液中の多価アルコールの濃度が 15wt%～35wt%であることを特徴とする請求項 1 記載の選択透過性中空系の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、特に血液浄化用に有用な選択透過性中空系膜の製造方法に関する。例えば、腎不全患者用の人工透析膜、特に最近透析患者の長期合併症との関係で注目されている  $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) に代表される中高分子量物質の除去に適している中空系膜の製造方法に関する。また、単に血液濾過透析、血液濾過にも適している中空系膜の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来技術】近年、透析患者の長期合併症と関連して、透析アミロイドシスの原因物質と考えられている  $\beta_2$ -MG (分子量 11,800)、掻痒感、高脂血症と関係すると考えられる副甲状腺ホルモン (分子量約 9,500)、関節痛、骨痛に係わると考えられる分子量 2～4 万の物質、など比較的中高分子量領域の有害物質の除去の必要性がさげばれている。一方、人体に必須のアルブミン (分子量 66,000) の損失は極力避けなければならない。

【0003】すなわち、分子量 4～5 万以下の物質の透過性に優れ、一方分子量 6 万以上の物質の阻止性のよい分画分子量のシャープカット性の良好な選択透過性膜が望まれている。

【0004】従来からセルロース誘導体を原料とする中空系膜の開発は活発に行われてきたが、例えば特公昭 58-24165 号公報に見られるように、中空系を湿式紡糸するときの芯剤として流動パラフィン、高級アルコール、イソプロピルミリスレートなど、トリアセート紡糸原液に対して凝固性のないものを使用するため、紡糸時の曳糸性を高くするためには紡糸原液におけるトリアセートの濃度を高めざるを得ず、また紡糸原液の凝固は必然的にノズルから出糸後、中空系外面から凝固液で固化させることになるため、中空系外面に緻密構造層が形成される。

【0005】これらの理由により、従来セルロース誘導体中空系は、合成ポリマーの膜に比べて、緻密層と多孔層の密度差が小さく、全体として均一層に近く、物質の

透過性能が十分とはいえなかった。

【0006】ポリサルホンなどの合成高分子では、例えば特公平 2-18695 号や特公平 5-54373 号公報に見られるように、比較的上記要求を満たしたものが得られている。

【0007】一方、特開平 8-970 号公報には、芯剤に  $N_2$  ガスを使用しセルロース誘導体、特にトリアセートの透過性を向上させた中空系膜が開示されている。

【0008】これによると、純水の限外濾過係数 10～200 ml/m<sup>2</sup>・mmHg・hr で、 $\beta_2$ -MG の篩係数 0.2 以上の中空系膜であって、血液濾過開始後 4 時間経過しても膜の血液透水性と、 $\beta_2$ -MG の篩係数が血液濾過開始時の値に比べて 90% 以上を示すことを特徴とする血液透析膜が得られている。

【0009】しかし、該公報に開示されている、気体を芯材としたトリアセートの紡糸法では、紡糸が難しいため、低ポリマー濃度での紡糸が困難であり、水の限外濾過係数は実施例に示されている如く、10～120 ml/m<sup>2</sup>・mmHg・hr と比較的低く、高い限外濾過係数の中空系が得難い。また、芯剤として気体を用いる場合は、芯剤に凝固性がないため、内面緻密層の形成は難しく、膜構造としては緻密層と、多孔層との密度差が小さく、透過性の優れた合成ポリマーの様な 2 層構造の膜が得られない。そのため血液透析での長期合併症で問題になっている  $\beta_2$ -MG に代表される中高分子量物質の除去を大幅にできる膜を得ることは困難である。

【0010】この様に従来製造方法で得られるセルロース誘導体特にトリアセートからなる膜は膜構造としては緻密層と多孔層との密度差が不明確であり、その為透過性及び分画性においてもポリサルホンのような合成ポリマーからなる膜に比べ十分とは言えなかった。

【0011】これに対して本発明者は、紡糸原液と芯剤を吐出後、気体中を通過させる時間を特定の関係に調整して紡糸することにより、膜構造を従来の均一性膜ではなく、内面に極薄膜の特定空隙率の緻密層を有し、支持層が多孔層である 2 層構造にすることができ、透過性能及び分画性能共に優れたセルロース誘導体選択透過性中空系膜が得られることを見出し、特開平 10-85569 号公報で、多価アルコールを 0～50wt%含有するセルロース誘導体溶解性有機溶剤溶液に、セルロース誘導体を溶解した紡糸原液を、多価アルコールと上記有機溶剤とを合計で 5～30wt%含有する水溶液を芯剤として用いて、チューブインオリフィス状ノズルより吐出させ、0.006～1.2秒間気体中を通過させた後凝固液に浸漬させることにより、得られる中空系膜の代表的なものとしては、内径が 100～300  $\mu$ m、膜厚が 30～60  $\mu$ m、空孔率が 60～90%、純水の限外濾過係数 (UFR) が 200～800 ml/m<sup>2</sup>・mmHg・hr、かつ  $\beta_2$ -MG の篩係数 ( $SC_{\beta_2MG}$ ) が 0.6 以上で更にアルブミンの篩係数 ( $SC_{Alb}$ ) が 0.02 以下であ

り、アルブミンの損失量が少ないという選択透過性中空糸が得られることを開示している。

【0012】しかし、かかる中空糸膜は充分な膜性能を示すものの、膜の強度が必ずしも充分ではなく、紡糸方法によってはリークの発生が認められる場合が認められる。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来のUF RやSCなどの中空糸膜の膜性能を保持しつつ、膜の強度を上げつつ、リーク発生率の少ない選択透過性中空糸膜を得る製造方法を提供することを目的としている。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者はかかる課題に対して鋭意検討した結果、芯剤を従来の有機溶剤含有水溶液中の有機溶剤濃度を更に下げ、キャップ吐出後の気相通過時間及び芯剤濃度の適正な範囲を見出し、本発明に到達した。

【0015】即ち、本発明は、多価アルコールを0～50wt%含有するセルロース誘導体溶解性有機溶剤溶液に、セルロース誘導体を溶解した紡糸原液を、多価アルコールと上記有機溶剤とを合計で0～5wt%含有する水溶液を芯剤として用いて、チューブインオリフィス状ノズルより吐出させ、0.01～0.3秒間気体中を通過させた後、凝固液に浸漬させることを特徴とする選択透過性中空糸の製造方法を提供するものである。

【0016】また、本発明は、かかる有機溶剤溶液中の多価アルコールの濃度が15wt%～35wt%であることを特徴とする選択透過性中空糸の製造方法を提供するものである。

【0017】

【発明の実施の形態】本発明の製造方法によって得られる中空糸膜の膜壁の構造は、内面に物質の分離透過特性を決定する極薄の緻密層を有し、その外側に膜の機械特性を分担する支持層を有するものであり、該支持層は、対象物質の透過抵抗の殆んどない多孔層である、2層又は多層構造となっている。

【0018】以下、本発明について更に詳細に説明する。本発明における中空糸膜を形成する素材は、セルロース誘導体であり、特にアセチルセルロースである。その中でも一般的に使用されるものとしては、実質的にセルロースジアセテート、セルローストリアセテートからなるポリマーであり、特にセルローストリアセテートが好ましい。

【0019】なお、実質的とは、このセルロース誘導体の特性を損なわない範囲で、他の高分子量物質や添加物を含有してもよいことを意味する。

【0020】本発明の中空糸紡糸原液に使用できる溶剤は、セルロース誘導体溶解性有機溶剤であり、これは更に水混和性でもある。具体的には、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジ

メチルアミド、ジメチルアセトアミド等が挙げられる。特に好ましくはN-メチルピロリドンである。

【0021】また、該有機溶剤に混合しうる多価アルコールは、セルロース誘導体の非溶剤として作用するものである。かかる多価アルコールとしてはプロピレングリコール、エチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール等が挙げられ、特に好ましくはプロピレングリコールである。

【0022】該有機溶剤と多価アルコールの組合せとしては、好ましくはN-メチルピロリドンとプロピレングリコールの組合せである。

【0023】紡糸原液中のセルロース誘導体濃度は特に限定しないが、通常5～18wt%であり、好ましくは10～15wt%である。18wt%を越えると支持層である多孔層が緻密化する傾向を示し、 $\beta_2$ -MG等の除去性能が大きく低下する。5wt%より低いと紡糸原液の粘度が低くなりすぎ、製糸が困難となる。

【0024】紡糸原液中の該有機溶剤/多価アルコールの割合(wt)は、通常100/0～50/50、好ましくは85/15～65/35、更に好ましくは83/17～75/25である。

【0025】芯剤は中空糸の内面に分画性に優れた薄い緻密層を形成させるものであり、上記紡糸原液に用いた該有機溶剤と多価アルコールとを合計で0～5wt%含有する水溶液が好ましい。緻密層の構造は芯剤中の該有機溶剤と多価アルコール合計濃度によって決定され、濃度が高くなると緻密層の構造が疎になるとともに、不均一になるため膜の気体透過が大きくなりリーク発生が増加する。

【0026】本発明の範囲内ではリーク率は5%以下であり、該濃度が増加することによりリーク率が増加する。特に30%では緻密層は更に疎となりバブリングポイントを超えるポアも発生する。また、該濃度が20wt%を越えると $\beta_2$ -MGの篩係数が大きくなり、アルブミンのロスが増加するなど膜性能の低下が認められる。

【0027】凝固浴は、中空糸の外層をゆるやかに凝固させることにより多孔層を形成させる必要があり、そのために芯剤に比べて該有機溶剤と多価アルコール（非溶性）の合計での濃度を20～45wt%、好ましくは25～40wt%高くするのが好ましい。具体的には合計で30～70wt%、好ましくは40～60wt%の高濃度で含有する水溶液が好ましい。70wt%を越えると凝固が遅くなりすぎ製糸性が悪くなり、30wt%より低いと多孔層が緻密化傾向となり、 $\beta_2$ -MG等の除去性能が低くなる。本発明で得られた中空糸膜は少なくとも内面に2 $\mu$ m以下の厚さの空隙率30%以下の緻密層を有する。

【0028】本発明においては、前記の紡糸原液と芯剤をノズルより吐出させた後、上記凝固液へ浸漬して凝固させる前に0.02秒～1.2秒の間気体のゾーンを通過させることが特徴である。

【0029】気体ゾーンを通過させることで中空系の内層部の凝固が外層部より早く進むことになり、内面に物質の分離透過性を決定する薄い緻密層が形成され、その外側に膜の機械特性を分担する支持層となる多孔層が形成され、かくして高性能の選択透過性を有する中空系が得られる。

【0030】0.02秒より短いと外層にも緻密層が発生し、 $\beta_2$ -MGのような中高分子量蛋白の除去性能が低下する。逆に1.2秒より長くなると内層の緻密化が進みすぎ、緻密層が厚くなりすぎ、求めている高性能な選択透過性を有する膜が得られない。

【0031】該中空系膜の性能の特徴は、従来の比較的均一構造の膜では得られなかった高レベルのものであり、純水の限外濾過係数は約800ml/m<sup>2</sup>・mmHg・hrでかつデキストラン（分子量1万）のDAが約70であり、良好なアルブミン阻止率（例えば、デキストラン（分子量7万）の篩係数が約0.2）を有し、透過性能と分画性能共に優れた中空系膜である。

【0032】

【実施例】以下、本発明について、実施例をあげて更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

【0033】リーク率の測定は、中空系膜透析器の透析液側を開放として血液側に空気を充填し、1.0kg/cm<sup>2</sup>で15秒間加圧し保持したときの圧降下を、コスモ Instrument Co. LTD. 社製のエアリークテスターを使用して測定した。その時の圧降下が25mmAq以上をリークと判定した。

【0034】また、DA（デキストランMW=1万）の測定は以下の様に行う。デキストラン（分子量=1万）をRO水に0.2g/Lの濃度で溶解した水溶液を中空系膜透析器の血液入側より200ml/分で流すと共に、透析液側にRO水を500ml/分で流し、10分後にデキストラン元液と透析器血液出側からの溶液をサンプリングする。ゼロ時の血液出側の流量（Q<sub>B0</sub>）と透析液出側流量（Q<sub>B0</sub>）を測定する。夫々のサンプリング液をアンスロン硫酸溶液で発色させ、波長620nmの吸

光度を測定し、下記の式でDAを求めた。

$$DA = (C_{Bi} \times Q_{Bi} - C_{B0} \times Q_{B0}) / C_{Bi}$$

C<sub>Bi</sub>：デキストラン元液の吸光度

C<sub>B0</sub>：透析器血液出側溶液の吸光度

Q<sub>Bi</sub>：透析器血液入側の流量

Q<sub>B0</sub>：透析器血液出側の流量

【0035】また、SC（デキストランMW=7万）は、以下の方法で測定した。デキストラン（分子量7万）をRO水に0.2g/Lの濃度で溶解した溶液を、透析器の血液入り側より200/分で流し、圧損を調節しながら透析液側より濾液を10ml/分で流出させる。10分後にデキストラン元液と透析液側より路液を各々サンプリングし、アンスロン硫酸溶液で発色させ、分光光度計で波長620nmの吸光度を測定し、下記式でSCを求めた。

$$SC = C_F / C_{Bi}$$

C<sub>Bi</sub>：デキストラン元液の吸光度

C<sub>F</sub>：透析器透析液側濾液の吸光度

【0036】【実施例1～2、比較例1～4】セルローストリアセテート（酢化度60.5、重合度360、ダイセル化学工業（株）製）を溶剤としてN-メチルピロリドン（NMP）、非溶剤多価アルコールとしてのプロピレングリコール（PG）を表1記載の割合で混合した系で溶解した紡糸原液を用い、同様の表1記載のNMPとPGの組成の水溶液を芯剤として用い、2重管ノズルより表1記載の距離の空気中に吐出・通過させた後、凝固液の中に導入し、固化させ、水洗し、グリセリン付着処理後捲取った。得られた中空系膜を乾燥後円管状のケースに挿入し、両端をポリウレタンで接着固定し、有効面積が約1.5m<sup>2</sup>の中空系膜透析器を作製した。in vitroで純水の限外濾過係数（UFR）及び $\beta_2$ -MGに相当するデキストラン1万のDA（DX10,000）及びアルブミンに相当するデキストラン7万の篩係数SC（DX70,000）を測定した。結果は表1に示す。

【0037】

【表1】

項目		実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
紡糸 原液	ヒドロキノン (wt%)	13	←	←	←	←	←
	NMP (wt%)	68	←	←	←	←	←
	PG (wt%)	19	←	←	←	←	←
芯 剤	NMP (wt%)	0	4	8	12	16	24
	PG (wt%)	0	1	2	3	4	6
	水 (wt%)	100	95	90	85	80	70
紡糸ドープ温度 (℃)		60	←	←	←	←	←
紡糸ドラフト		1.3	←	←	←	←	←
凝 固 液	NMP (wt%)	39	←	←	←	←	←
	PG (wt%)	11	←	←	←	←	←
	水 (wt%)	50	←	←	←	←	←
エアーギャップ長 (mm)		50	←	←	←	←	←
気相通過時間 (秒)		0.075	←	←	←	←	←
紡速 (m/分)		40	←	←	←	←	←
中 空 糸 性 能	内径 (μm)	200	←	←	←	←	←
	膜厚 (μm)	37	37	37	39	40	39
UFR (ml/m <sup>2</sup> ·mmHg·hr)		760	795	861	910	1025	1152
DA (DX10,000)		72	73	75	75	78	74
SC (DX70,000)		0.203	0.216	0.236	0.261	0.286	0.318
リーク率 (%)		0/9	1/31	1/15	3/28	5/30	5/16
		0	3.2	6.9	10.7	16.6	31.3

注) ←: 同左

フロントページの続き

(72) 発明者 水谷 昭治  
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式  
会社医療岩国製造所内

Fターム(参考) 4C077 AA05 BB01 BB02 KK12 KK13  
LL05 NN05 PP04  
4L035 AA09 BB04 BB11 BB17 BB22  
BB66 CC20 DD03 DD14 FF01  
HH10 JJ14 KK05  
4L045 AA03 BA03 BA27 BA58 BA60  
CB40 DA03 DA32 DA60